

Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Zurich
(Professeurs Chr. Hedinger, J. R. Rüttner, G. Zbinden)

Travail effectué sous la direction du Prof. Chr. Hedinger

Le carcinome médullaire de la glande thyroïde

Morphologie, fréquence et aspects cliniques

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Zurich
pour l'obtention du titre de docteur en médecine

par

CYRIL JAQUES

Originaire de Lutry et Forel (Vaud)

Acceptée sur proposition du Prof. Chr. Hedinger

Zurich 1974

Schwabe & Co · Éditeurs

Bâle 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507208_0062

Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Zurich
(Professeurs Chr. Hedinger, J. R. Rüttner, G. Zbinden)

Travail effectué sous la direction du Prof. Chr. Hedinger

Le carcinome médullaire de la glande thyroïde

Morphologie, fréquence et aspects cliniques

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine

de l'Université de Zurich

pour l'obtention du titre de docteur en médecine

par

CYRIL JAQUES

Originaire de Lutry et Forel (Vaud)

Acceptée sur proposition du Prof. Chr. Hedinger

Zurich 1974

Schwabe & Co · Éditeurs

Bâle 1974



Tirage à part du Journal Suisse de Médecine
104e année 1974, No 16 et 17, pages 565-570 et 602-605

Résumé. Dans le matériel des Instituts d'anatomie pathologique de l'Université de Zurich portant sur les années 1962 à 1972, nous avons cherché les cas de carcinomes médullaires parmi les cancers de la glande thyroïde. Par des méthodes simples de microscopie optique, sans colorations spéciales des cellules C, nous n'avons pas pu démontrer d'autres critères que la présence d'amyloïde pour poser le diagnostic certain de ce type de cancer. Nous rapportons une série de 7 cas. Parmi 308 cas de cancers thyroïdiens du matériel de biopsies et de pièces opératoires et 127 du matériel d'autopsies nous obtenons une fréquence respectivement de 1,3 et 3,1%. En comparant la morphologie de ces 7 cas, nous n'avons pas réussi à démontrer différents types de carcinomes médullaires avec amyloïde, dans chaque tumeur on observe des zones de différentes structures tant histologiques que cytologiques. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de $41\frac{7}{12}$ ans, la répartition selon le sexe est de 4 hommes pour 3 femmes. 3 cas sont associés à des affections caractéristiques multiples: deux patients présentent un phéochromocytome bilatéral, un diabète sucré et des déformations osseuses; de plus l'un montre un ulcère peptique et l'autre un syndrome de Cushing et une hyperplasie des glandes parathyroïdes sans perturbation démontrable de la calcémie; le troisième cas révèle des diarrhées accompagnées d'épisodes de flush, un syndrome de Cushing avec diabète sucré et une myopathie. Les 4 autres cas sont moins caractéristiques: deux cas présentent des diarrhées, et l'un d'eux est associé encore à un neurinome sous-cutané; un autre cas montre une déformation osseuse, le dernier cas ne révèle pas d'association morbide. Concernant 3 patients, le diagnostic de carcinome thyroïdien n'a été posé qu'à l'autopsie. Les 4 malades traités ont bénéficié d'une survie moyenne de $5\frac{3}{12}$ ans, un de ceux-ci est décédé après $3\frac{6}{12}$ ans. Nous n'avons pas noté de relation entre la morphologie du carcinome et son pronostic ou la présence d'associations morbides.

Summary. Seven cases of medullary carcinoma of the thyroid gland from the material of the Institutes of Pathology, Zürich University, covering an eleven-year period (1962–1972) are studied. Among 308 cases of

thyroid carcinoma in the biopsy material and 127 in the autopsy material the incidence was respectively 1.3% and 3.1%. Apart from the special stains for C-cells, the only light microscopic feature of value for the diagnosis of these medullary carcinomas was the presence of amyloid in the tumor. The 7 tumors showed no typical histological differences. In each carcinoma several histological growth patterns were observed. The average age of the 7 patients was $41\frac{7}{12}$ years and the sex ratio was 4 men to 3 women. An association with typical disturbances was noted in 3 cases: two patients presented bilateral pheochromocytoma, diabetes and bone deformities, with, in addition, peptic ulcer in one patient and Cushing syndrome and hyperplasia of the parathyroid glands without demonstrable disorder of blood calcium in the other. The third patient had diarrhea, episodic flush, and Cushing syndrome with diabetes and myopathy. The case histories of the 4 other patients were less characteristic: two patients had diarrhea, with subcutaneous neurinoma in one. Another patient had bone deformity. No associated illness was found with the last patient. In 3 cases the diagnosis of thyroid carcinoma was made only at autopsy. The average survival time of the 4 treated patients was $5\frac{3}{12}$ years, one of them dying after $3\frac{6}{12}$ years. No correlation could be found between the histological pattern of the carcinoma and its prognosis or the presence of associated disease.

Le type de carcinome de la glande thyroïde présentant à l'histologie une structure solide et un stroma amyloïde a été décrit pour la première fois en 1954 par BRANDENBURG [2] qui parle de goitre métastasiant. En 1959, HAZARD et coll. [12] décrivent 21 cas de ce type de carcinome thyroïdien et l'appellent carcinome médullaire ou solide. Les résultats qu'ils présentent témoignent de la présence constante d'amyloïde dans le stroma et attirent surtout l'attention sur son pronostic plus favorable que celui des carcinomes anaplasiques. Dès 1961, plusieurs affections sont décrites en association avec le carcinome médullaire thyroïdien: il s'agit soit d'autres tumeurs telles que phéochromocytome, adénome ou hyperplasie des glandes parathyroïdes et neuro-

nome [3, 4, 6, 18, 27, 28, 29, 38], soit de syndromes ou signes cliniques tels que diarrhée, syndrome de Cushing, diabète sucré et épisodes de flush en particulier [7, 18, 20, 29, 30, 41, 42]. SCHIMKE et HARTMANN [26], ainsi que WILLIAMS [38] révèlent que le carcinome médullaire et ses associations morbides ont un caractère familial. Pour la plupart des auteurs, la présence d'amyloïde est un fait caractéristique et essentiel de ce type de cancer thyroïdien. Il est à relever pourtant qu'aussi bien TUBIANA et coll. [34] que GORDON et coll. [10] décrivent un certain nombre de carcinomes médullaires dépourvus d'amyloïde et que LINDSAY et coll. [17] rapportent que, chez le rat, la majorité des cancers qui correspondent vraisemblablement au carcinome médullaire thyroïdien de l'homme se présentent sans amyloïde.

Compte tenu de ces différentes observations, il nous a paru intéressant de chercher les cas de carcinomes médullaires de la thyroïde dans le matériel mis à notre disposition pour en étudier la morphologie, la fréquence et les associations morbides.

Matériel et méthode

Le matériel étudié ici est tiré de l'ensemble des biopsies, des pièces opératoires et des autopsies de l'Institut universitaire d'anatomie pathologique ainsi que des biopsies et des pièces opératoires de l'ancien Institut universitaire d'histopathologie de Zurich, portant sur les années 1962 à 1972. Nous avons revu les coupes de tous les carcinomes ainsi que celles des tumeurs suspectes de malignité de la glande thyroïde. Les deux totaux de carcinomes thyroïdiens, aussi bien dans le matériel de biopsies et de pièces opératoires que dans celui des autopsies ne correspondent qu'aux carcinomes que nous avons pu vérifier histologiquement; ainsi nous ne nous sommes pas fiés au protocole.

Nous avons été amenés d'abord à éliminer 7 cas pour lesquels nous n'avons trouvé ni les coupes ni les blocs de paraffine correspondants. Nous avons ensuite éliminé 11 cas dont le matériel à disposition ne permettait pas de poser avec certitude le diagnostic de cancer et enfin 10 cas en provenance de l'étranger ou d'autres instituts suisses de pathologie pour examen histologique complémentaire, ceci pour obtenir une satisfaction régionale tirée d'un matériel de routine. Pour tous les autres cas, à savoir 308 dans le matériel de biopsies et de pièces opératoires et 127 dans le matériel d'autopsies, nous avons pu disposer soit des coupes originales, soit des blocs de paraffine correspondants et le plus souvent des deux à la fois.

Dans un premier temps de notre recherche, nous avons écarté les cas de cancers thyroïdiens ne présentant pas de structure médullaire, à savoir: les carcinomes folliculaires non trabéculaires (ou, bien différenciés), papillaires, anaplasiques certains, c'est-à-dire avec une forte polymorphie cellulaire, ainsi que les sarcomes, les carcinomes malpighiens et les hémangio-endothéliomes malins, tout en cherchant dans ces différents types de cancers un éventuel stroma amyloïde.

Pour tous les cas de type médullaire suspect et pour les autres types de carcinome semblant présenter un stroma amyloïde, nous avons fait réaliser de nouvelles coupes histologiques et de nouvelles colorations. Pour chacun de ces cas nous avons eu à disposition les colorations suivantes: un hématoxyline-éosine (H.-E.), un van Gieson (v.G.) et parfois un P.A.S. Pour mettre en évidence l'amyloïde nous avons choisi la coloration au rouge Congo et la première méthode préconisée par LENDRUM et coll. [16] ainsi que l'épreuve à la lumière polarisée. Dans quelques cas plutôt rares nous avons disposé de coupes colorées à l'argent ou du matériel fixé au Bouin ou au GPA pour obtenir de façon valable une coloration au nitrate d'argent, suivant les indications de DE

GRANDI [11]². Les données cliniques nous ont été aimablement fournies par les chefs des services hospitaliers et les médecins traitants concernés³.

Critères de diagnostic

Comme notre étude est rétrospective, nous n'avons pu utiliser ni la microscopie électronique, ni des méthodes immuno-fluorescentes et immuno-enzymatiques. Comme critères de diagnostic nous avons exigé une structure histologique solide associée à la présence d'amyloïde, cette dernière devant prendre les colorations suivantes: rose-rouge à l'H.-E., jaune au v.G., rouge-rose au rouge Congo, vert-jaune à la coloration de LENDRUM et coll. et vert-pomme à la lumière polarisée sur les coupes colorées au rouge Congo. Pour le diagnostic de la fibrine, nous avons encore fait parfois réaliser des colorations au Mallory et au PTAH. Toutes ces colorations nous ont été indispensables pour distinguer l'amyloïde de la fibrine, du collagène, du colloïde et de la nécrose.

Résultats

Dans le matériel de biopsies et de pièces opératoires nous avons considéré 308 cas de cancers thyroïdiens, parmi lesquels nous avons trouvé 4 cas de carcinomes médullaires: soit une proportion de 1,3%. D'autre part, parmi les 127 cas de cancers thyroïdiens, tirés du matériel d'autopsies, nous avons trouvé 4 cas de carcinomes médullaires: soit un pourcentage de 3,1%. L'un des cas étudiés (cas no 4 ci-après) se retrouvant dans les deux matériels examinés, nous obtenons un collectif de 7 cas, que nous rapportons ci-dessous.

Cas no 1 (HZ: 12075/62, 14771/62, 14792/62, 12821/63, 5776/65, 9881/66)

Il s'agit d'un jeune homme né en 1943, chez qui on découvre en 1962 trois ganglions lymphatiques cervicaux dont l'examen histologique révèle une tumeur maligne qui est interprétée comme métastase d'un carcinome adéno-papillaire de la glande thyroïde. Le patient subit une thyroïdectomie partielle ainsi qu'un curage ganglionnaire. En 1963 puis en 1966 on pratique une élimination totale de la glande thyroïde au iode radioactif, une radiothérapie massive et maintes extirpations de métastases régionales. En 1967 on suspecte une lymphangite carcinomateuse pulmonaire et on pratique à nouveau une thérapie au iode radioactif. En 1968, le patient se plaint de diarrhée et de toux; sur le cliché thoracique on note la présence de multiples métastases pulmonaires qui ne captent pas l'iode radioactif. Le patient est régulièrement contrôlé, il subit encore des cures de radiothérapie en 1968 et en 1970. En 1972 on palpe plusieurs nodules cervicaux. Au contrôle d'octobre 1973, le patient se porte relativement bien, les métastases pulmonaires ont peu évolué contrairement à la masse cervicale qui mesure 5 cm de diamètre. Les diarrhées sont devenues chroniques; elles représentent la seule association morbide au cancer thyroïdien. En reprenant les coupes, on constate qu'il s'agit d'un carcinome médullaire.

Cas no 2 (HZ: 7776/65, AZ: 1180/65)

Il s'agit d'un homme né en 1920. En 1962, on diagnostique un diabète sucré et, en 1965, le patient subit une sympathectomie pour claudication intermittente avec légère hypertension artérielle. Les suites opératoires sont compliquées par un ulcère peptique duo-

² Nous adressons nos remerciements à Mademoiselle S. HEEB pour son excellente aide technique.

³ Nous remercions les Professeurs W. HORST, G. MAYOR, L. RÜEDI, A. SENNING et W. SIEGENTHALER, Zurich, les médecins-chefs de divers hôpitaux ainsi que les médecins traitants d'avoir mis à notre disposition les dossiers des malades et d'avoir bien voulu répondre à nos questions.

dénal et un coma hypoglycémique. On note en plus une hypertension artérielle paroxystique avec tachycardie. Au status, on palpe une glande thyroïde légèrement agrandie, dure et noueuse. Par des examens de laboratoire on pose le diagnostic de phéochromocytome de la glande surrénale droite, confirmé à l'intervention chirurgicale. Le patient décède le jour de l'opération. A l'autopsie on trouve un status après surrénalectomie à droite, un autre phéochromocytome de la glande surrénale gauche, un goitre nodulaire avec un carcinome médullaire, une cicatrice d'ulcère duodénal ainsi qu'une cypho-scoliose dorsale.

Cas no 3 (HZ: 206/67)

Il s'agit d'un homme né en 1923. Dans l'anamnèse on signale déjà une thyroïde légèrement agrandie lors de l'examen médical d'entrée au service militaire. En 1965, le malade consulte un médecin pour une tuméfaction cervicale avec gêne à la ventilation. On pose le diagnostic de goitre bénin. Au début 1967, on pratique toutefois une thyroïdectomie totale au vu d'une lente mais constante croissance du goitre. A l'histologie, on pose le diagnostic de carcinome solide indifférencié dans un goitre. Dès lors le patient subit une radiothérapie locale avec élimination totale de la glande thyroïde, puis maintes thérapies au iode radioactif. Au dernier contrôle, en novembre 1973, le patient se porte bien, hormis une insuffisance respiratoire sur bronchite chronique obstructive et des paresthésies avec atrophie musculaire des extrémités mises en relation avec des lésions nerveuses originaires d'une part de la radiothérapie cervicale et d'autre part d'anciennes hernies discales lombo-sacrées. On constate en plus une scoliose lombaire. En reprenant les coupes, on remarque qu'il s'agit d'un carcinome médullaire.

Cas no 4 (HZ: 3815/68, 14691/68, AZ: 1353/71)

Ce cas a déjà fait l'objet d'une publication [35]. Il s'agit d'un homme né en 1928. Dès 1966, le patient se plaint d'une tuméfaction cervicale et de diarrhées chroniques. Les tests de la fonction thyroïdienne sont normaux. En 1968, on pratique l'exérèse d'une tumeur thyroïdienne. A l'histologie, on pose le diagnostic de carcinome médullaire avec amyloïde. Une année plus tard, le patient est hospitalisé pour insuffisance cardiaque, prise de poids, réactions de flush et baisse de l'état général. On diagnostique un syndrome de Cushing, qualifié par des examens de laboratoire de manifestation paranéoplasique probable. On remarque en plus un diabète sucré et des métastases pulmonaires. En 1970, le patient est traité par des tuberculostatiques pour un foyer pulmonaire et l'on constate une hypokaliémie, également interprétée comme manifestation paranéoplasique, avec une myopathie. En 1971 le patient développe un herpès zoster à localisation thoracique et décède de troubles du rythme cardiaque. A l'autopsie on trouve des restes de tissu tumoral dans la loge thyroïdienne et des métastases pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires multiples. Les glandes surrénales montrent une hyperplasie nodulaire de la corticale, l'hypophyse et l'hypothalamus sont sans particularité. On observe en plus une hypertrophie des ventricules cardiaques, des foyers cicatriciels en partie calcifiés dans les poumons et une ostéoporose au stade II-III.

Cas no 5 (HZ: 12295/57, AZ: 1039/70)

Il s'agit d'une femme née en 1898. L'anamnèse ne révèle rien de particulier jusqu'en 1959, date à laquelle on pratique l'exérèse d'un ganglion lymphatique supraclaviculaire gauche. On pose à l'histologie le diagnostic de cancer. En 1957, la patiente subit un curage ganglionnaire et l'examen microscopique démontre des métastases d'une tumeur originaire probablement d'une glande salivaire. En 1966, on pratique l'excision d'un neurinome localisé au poignet gauche. Dès 1968, la patiente se plaint de diarrhées chroniques dont l'origine n'aura jamais pu être déterminée. En 1970, elle est hospitalisée, la glande thyroïde n'est pas agrandie, on ne palpe pas de ganglions satellites. Les examens de laboratoire de routine sont normaux. La patiente décède sous le tableau d'un infarctus du myocarde ou d'embolies pulmonaires. A l'autopsie, on trouve une glande thyroïde légèrement agrandie avec un car-

cinome médullaire de la grosseur d'une cerise, des métastases ganglionnaires cervicales et médiastinales, ainsi qu'une autre métastase dans la fosse occipitale gauche. On découvre en plus une hémorragie intraabdominale d'origine indéterminée.

Cas no 6 (AZ: 698/71)

Ce cas a déjà fait l'objet d'une publication [19]. Il s'agit d'une femme née en 1941, chez qui un goitre est connu depuis l'âge de 17 ans. En 1969, on diagnostique un diabète sucré. En 1971, on constate une hypertension artérielle paroxystique avec tachycardie, un hirsutisme, un goitre de la grosseur d'une mandarine sans ganglions satellites palpables, des genua valga et une cypho-scoliose dorsale. Une radiographie de la région cervicale montre des calcifications et une scintigraphie thyroïdienne révèle des zones froides. Les tests de la fonction thyroïdienne sont normaux. Une phlébographie de la veine cave inférieure et des examens biochimiques démontrent la présence d'un phéochromocytome de la glande surrénale gauche ainsi qu'une suspicion de phéochromocytome de la glande surrénale droite. Une opération abdominale est prévue. La patiente reçoit des α - et des β -bloqueurs, mais elle décède avant l'intervention de récidives d'hypoglycémie et d'iléus paralytique. A l'autopsie, on découvre un carcinome médullaire bilatéral de la glande thyroïde, par ailleurs normale, et un phéochromocytome bilatéral des glandes surrénales, dont les corticales sont macroscopiquement hyperplasiées. Les glandes parathyroïdes présentent à l'histologie une discrète hyperplasie. L'ostéoporose est au stade II. On trouve en plus une pneumonie et une dilatation de l'intestin.

Cas no 7 (HZ: 614/72, 660/72)

Il s'agit d'une femme née en 1917. Dans l'anamnèse on ne note rien de particulier. En été 1971, la patiente remarque une tuméfaction cervicale droite. Au status, hormis une thyroïde agrandie du côté droit, on ne signale rien de pathologique. Une scintigraphie thyroïdienne révèle un nodule froid et la patiente subit une thyroïdectomie subtotale au début de 1972. A l'histologie, on pose d'abord le diagnostic de carcinome folliculaire et trabéculaire thyroïdien. On pratique une radiothérapie percutanée et au iode radioactif. Au dernier contrôle, en novembre 1972, la patiente se porte bien, il n'y a rien de particulier. Dès lors la patiente est perdue de vue. En reprenant les coupes on réalise qu'il s'agit en fait d'un carcinome médullaire. On ne relève aucune affection associée à ce type de cancer.

Etude morphologique

1. *Macroscopie.* La tumeur est plus ou moins encapsulée et circonscrite. Sa grosseur varie de 1 à 8 cm de diamètre. Sa consistance est ferme. Il n'y a pas de localisation préférentielle, la tumeur peut être bilatérale. A la coupe, on constate une surface grise, beige ou jaune avec parfois des petites calcifications ou des foyers d'hémorragie.

2. *Microscopie.* La tumeur est grossièrement encapsulée; on note généralement une *invasion* de la capsule, du tissu environnant et des vaisseaux. A la périphérie de la tumeur, aux abords du tissu thyroïdien normal, on remarque assez souvent la présence de *follicules thyroïdiens normaux* représentant vraisemblablement des éléments qui ont résisté à l'invasion de la tumeur (Fig. 1). L'architecture est variable d'un endroit à l'autre de la tumeur: il s'agit de *plages cellulaires solides* ou de *travées* plus ou moins larges ressemblant parfois à un carcinoïde ou à un insulome. Par endroit, on note la présence de *formations pseudopapillaires* (Fig. 2) ou *pseudofolliculaires* et des *lacs sanguins*. Entre

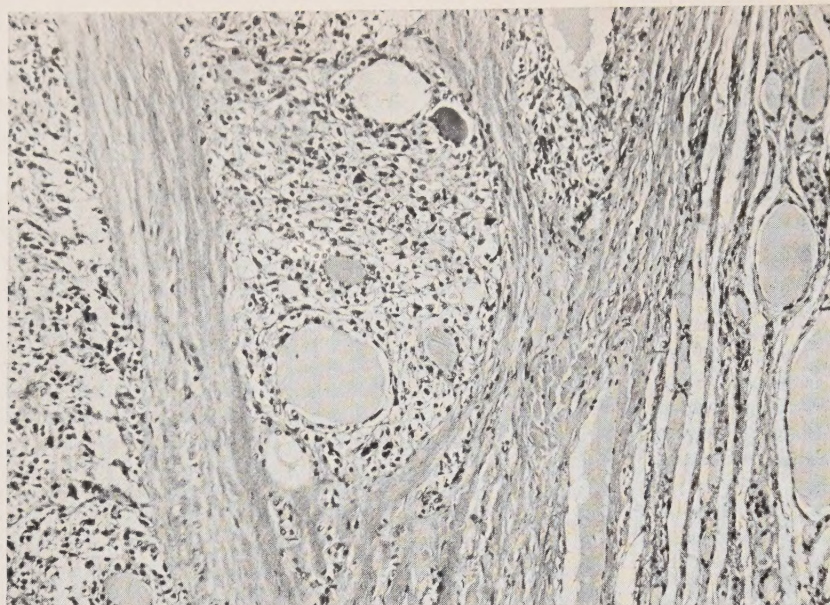


Fig. 1. Carcinome médullaire du cas no 3: Invasion de la capsule par du tissu tumoral qui contient quelques follicules. A droite, restes de tissu thyroïdien normal mais comprimé par la tumeur. HZ 206/67, H.-E., grossissement 100 fois.

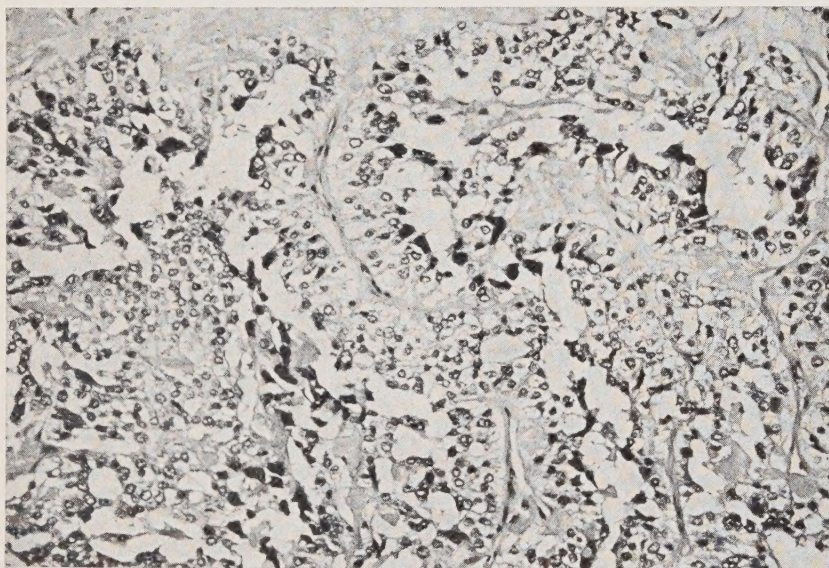


Fig. 2. Structure histologique pseudo-papillaire relevée ici dans le carcinome médullaire du cas no 7. HZ 660/72, H.-E., grossissement 160 fois.

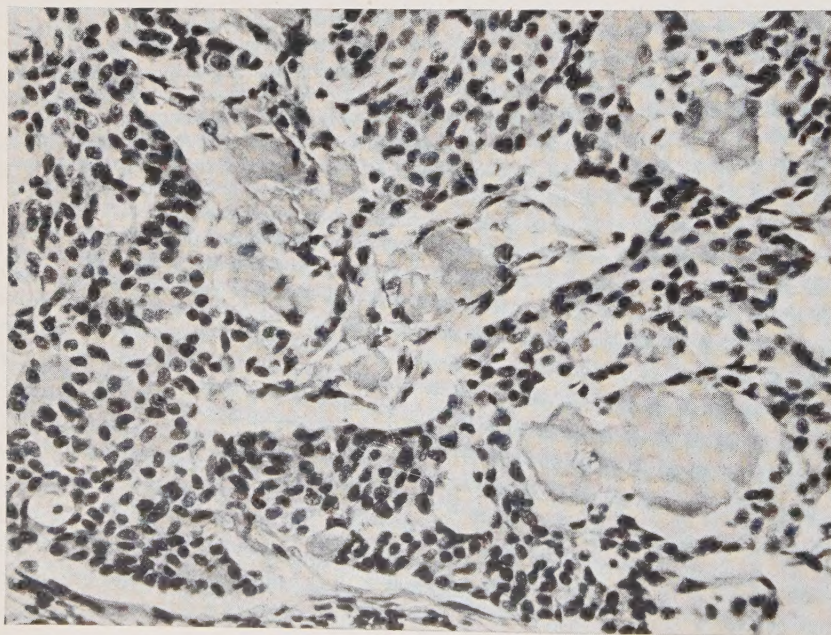


Fig. 3. Image typique de carcinome médullaire: travées de cellules rondes ou polygonales séparées par un stroma amyloïde. Cas no 4. Le patient présente plusieurs affections associées: diarrhée, flush, syndrome de Cushing, diabète et hypokaliémie avec myopathie. HZ 3815/68, H.-E., grossissement 250 fois.

ces éléments, on trouve de l'amyloïde de façon constante (Fig. 3), soit directement en contact avec les amas cellulaires, soit à l'intérieur des septa conjonctifs. L'amyloïde est en quantité très variable d'un endroit à l'autre et d'une tumeur à l'autre. Au voisinage des masses d'amyloïde, les cellules peuvent s'arranger en palissade. On peut observer parfois un petit *corps sphérique* à structure radiaire montrant une image de croix à la lumière polarisée, comme les corps amylicés (Fig. 4). En outre il n'est pas rare de rencontrer des *calcifications* sphériques ou diffuses, ces dernières étant situées plus particulièrement dans les masses d'amyloïde. On trouve parfois des *cellules géantes* de type à corps étranger aux abords de l'amyloïde (Fig. 5). Les cellules tumorales présentent une certaine *polymorphie*. Dans une même tumeur, on peut observer des plages de cellules rondes ou polygonales et des zones constituées de cellules nettement fusiformes avec quelques éléments cellulaires polymorphes, monstrueux et présentant même plusieurs

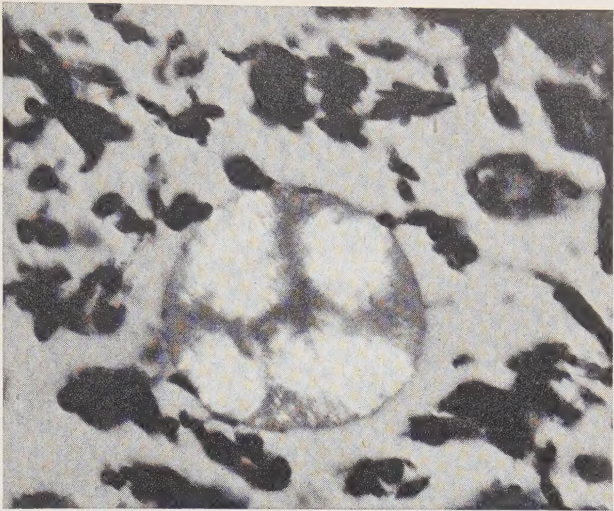


Fig. 4. Corps sphérique à structure radiaire présentant une image biréfringente en forme de croix. Carcinome médullaire du cas no 7. HZ 660/72, H.-E., grossissement 400 fois, lumière polarisée.

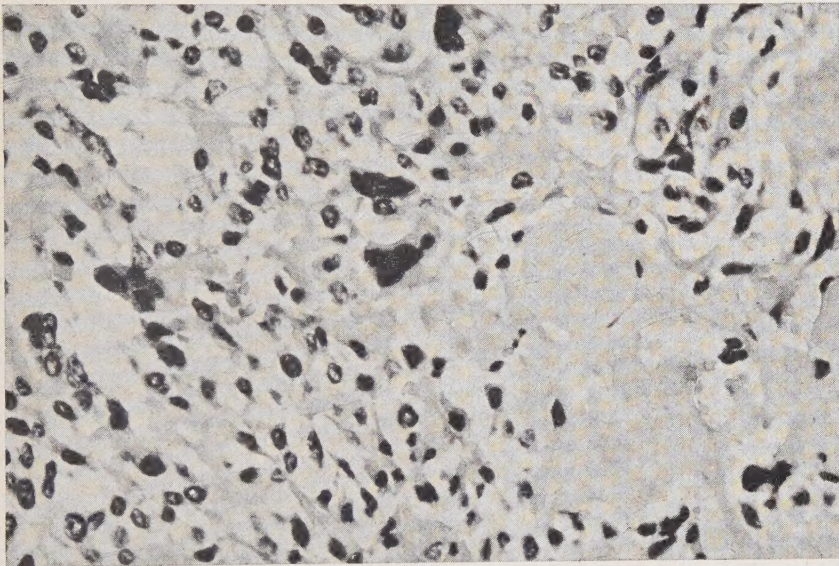


Fig. 5. Cellule géante de type à corps étranger aux abords de masses d'amyloïde. Carcinome médullaire du cas no 3. HZ 206/67, H.-E., grossissement 400 fois.

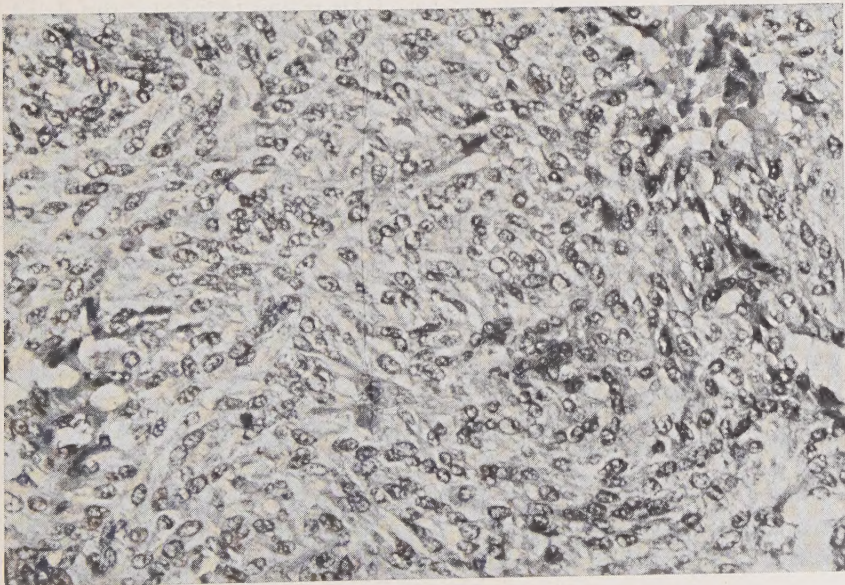


Fig. 6. Plage de cellules fusiformes, faisant penser à un carcinome anaplasique, relevée ici dans le carcinome médullaire du cas no 7. HZ 660/72, H.-E., grossissement 250 fois.

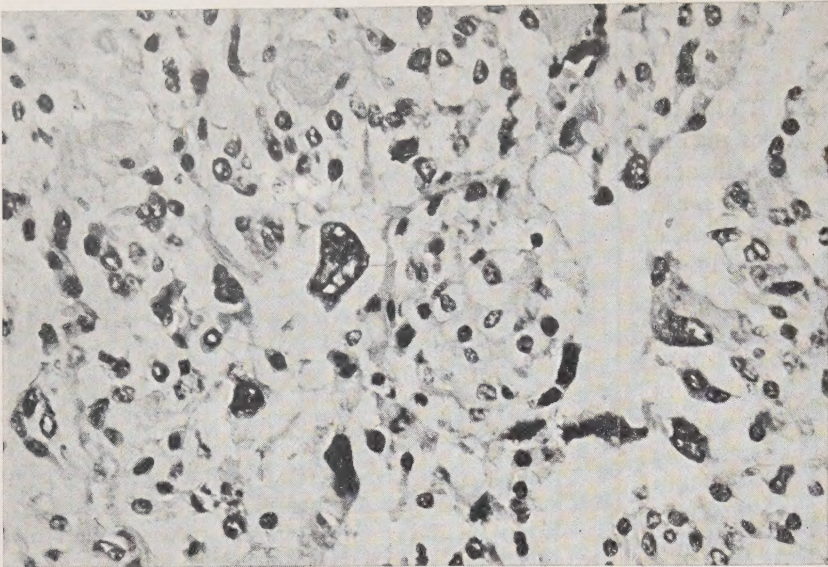


Fig. 7. Zone de cellules polymorphes et monstrueuses dans le carcinome médullaire du cas no 3. Le patient a subi une thyroïdectomie en 1967 suivie de radiothérapie. Au contrôle de novembre 1973, on ne note aucune récidence ou métastase du cancer thyroïdien. HZ 206/67, H.-E., grossissement 400 fois.

noyaux (Fig. 6 et 7). Le cytoplasme est plus ou moins abondant et quelquefois finement granulé. Les noyaux sont de grosseur variable, leur basophilie relativement intense mais variable et leur forme correspondant généralement à celle de la cellule. Rarement on observe des mitoses.

Aspects cliniques

Symptômes et signes en association avec le carcinome médullaire thyroïdien; survie et évolution, âge et sexe. L'examen des dossiers cliniques et des résultats d'autopsie des cas étudiés ici révèle de multiples affections en association avec le carcinome médullaire thyroïdien (Tab. 1). Pour apprécier la survie des patients, nous nous sommes référés à trois critères différents, à savoir: premièrement l'apparition d'une tuméfaction cervicale, deuxièmement le diagnostic histologique de cancer et enfin le début de la thérapeutique. Nous citons encore les métastases et évidemment les issues fatales (Tab. 2). L'âge moyen des patients au moment du diagnostic histologique de cancer se situe au début de la 5e décennie ($41\frac{7}{12}$ ans) (Tab. 2). La répartition selon le sexe est de 4 hommes pour 3 femmes (Tab. 1).

Tableau 1
Associations morbides (anamnestiques, cliniques et biochimiques) et sexe des cas de carcinomes médullaires de la présente étude

	Cas						
	1	2	3	4	5	6	7
	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀
Phéochromocytome .		+				+	
Neurinome					+		
Hyperplasie para-thyroïdienne						+	
Diarrhées	+			+	+		
Flush				+			
Syndrome de Cushing				+		+	
Diabète sucré		+		+		+	
Myopathie				+			
Ulcère peptique		+					
Déformation osseuse		+	+			+	

Les données anamnestiques dont nous disposons ne nous ont pas permis de traiter, dans le cadre de ce travail, l'incidence familiale du carcinome médullaire thyroïdien et de ses associations.

Tableau 2. Age, survie et évolution des patients de la présente étude

	Cas						
	1	2	3	4	5	6	7
Age (ans) au moment du diagnostic	19	45	44	40	58	30	55
Survie*:							
dès une tuméfaction cervicale	$11\frac{5}{12}$	?	8	5	14	13	$1\frac{5}{12}$
dès le diagnostic histologique de carcinome	11	—	$5\frac{10}{12}$	$3\frac{6}{12}$	14	—	$10\frac{10}{12}$
dès le début de la thérapeutique	$10\frac{10}{12}$	—	$5\frac{10}{12}$	$3\frac{6}{12}$	—	—	$10\frac{10}{12}$
Métastases	+			+	+		
Décès		+		+	+	+	

* en années et mois

Discussion

Le carcinome médullaire thyroïdien est une tumeur relativement rare. On constate que son pourcentage par rapport aux autres types de cancers thyroïdiens est de 5,83% en moyenne, dans la littérature (Tab. 3). Le pourcentage relevé dans notre étude est de 1,3% pour ce qui est du matériel de biopsies et de pièces opératoires et de 3,1% pour le matériel d'autopsies. Ces chiffres sont relativement bas, mais MULLER [22], qui a également fait une étude sur les cancers thyroïdiens dans un matériel suisse, a aussi obtenu une proportion de carcinomes médullaires plutôt faible. Dans l'état actuel des travaux, il ne nous est pas possible de fournir d'explications à ce sujet.

En ce qui concerne la différence relevée entre nos deux valeurs, elle semble être significative, puisque statistiquement nous obtenons un P inférieur à 0,01. Les éléments d'explications que nous apportons sont les suivants:

1. Cette différence pourrait provenir de notre mé-

thode, qui exige que nous démontrions la présence d'amyloïde pour poser le diagnostic de carcinome médullaire. Cette substance apparaît en effet en quantité très variable selon les cas et peut même manquer par endroit dans la tumeur; or, dans la pratique, pour ce qui concerne les biopsies et les pièces opératoires, la tumeur n'est généralement pas reçue ou examinée dans sa totalité par le pathologiste, contrairement à ce qui se passe pour les tumeurs thyroïdiennes du matériel d'autopsies.

2. La lente évolution de ce type de cancer, ses calcifications accidentelles et une certaine méconnaissance des affections associées conduisent bien souvent le clinicien à conclure trop rapidement à un goitre bénin, plutôt qu'elles ne l'incitent à recourir à un moyen de diagnostic suffisamment dirigé et agressif, tel qu'une biopsie.

Par les moyens simples de la microscopie optique, sans utiliser des méthodes immuno-fluorescentes et immuno-enzymatiques, il ne nous a pas été possible de

Tableau 3. Fréquence du carcinome médullaire dans les principales études de la littérature

Auteur*	Nombre de cancers thyroïdiens	Nombre de cancers médullaires et pourcentage	Pays	Année
Hazard [12]	600	21 (3,5%)	USA	1959
Woolner [43]	885	57 (6,5%)	USA	1961
Freeman [9]	411	33 (8,0%)	USA	1965
Williams [40]	—	67 (env. 10%)	GB	1966
Bertoli [1]	84	10 (11,9%)	Italie	1967
Davis [5]	222	15 (6,8%)	GB	1967
Ibanez [13]	562	53 (9,4%)	USA	1967
Muller [22]	62	2 (3,2%)	Suisse	1968
Muller [21]	600	31 (5,1%)	France	1969
Taylor [33]	243	— (6,0%)	GB	1969
Tubiana [34]	570	24** (4,2%)	France	1970
Scott [15]	310	— (1,9%)	GB	1970
Franssila [8]	229	10 (4,4%)	Finlande	1971
Keynes [14]	92	6 (6,5%)	GB	1971
Koutras [15]	171	— (2,9%)	Grèce	1971
Lamberg [15]	321	— (4,0%)	Finlande	1971
Pilheu [24]	205	— (2,0%)	Espagne	1971
Ljunberg [18]	370	27 (7,3%)	Suède	1972
Stewart [31]	127	0 (0,0%)	GB	1972
Pages [23]	121	16 (13,2%)	France	1972

* seul le premier auteur de la publication est cité ici
** ce nombre ne concerne que les cancers médullaires avec amyloïde

démontrer d'autres critères que la *présence d'amyloïde* pour poser avec certitude le diagnostic de carcinome médullaire. Plus d'une fois nous avons observé des cancers thyroïdiens se présentant sous un aspect très proche de celui du cancer médullaire tant du point de vue histologique que cytologique. La plupart du temps nous avons rangé ces cas dans le groupe des carcinomes folliculaires modérément différenciés, après avoir noté la présence d'îlots cellulaires ayant un vague aspect de follicule ne contenant généralement pas de colloïde. A propos de quelques cas, en présence de petites cellules pauvres en cytoplasme et d'une structure monotone, nous avons posé le diagnostic de carcinome anaplasique à petites cellules ou avons pensé au lymphome malin problématique [22]. Enfin, un cas tiré du matériel de biopsies montre à l'histologie des travées plus ou moins larges composées de cellules rondes et fusiformes avec un cytoplasme abondant et un noyau dense, ovoïde et sans mitose. Entre les travées on observe du collagène et une substance amorphe qui présente discrètement les caractéristiques de colorations de l'amyloïde sans pour autant être biréfringente à la lumière polarisée. En procédant par exclusion d'une part et en nous référant à la clinique d'autre part qui ne révèle rien de particulier, nous avons posé le diagnostic de carcinome folliculaire modérément différencié et avons considéré cette substance amorphe comme étant du colloïde.

Comme VASSAR et CULLING [36], LJUNBERG [18] et WILLIAMS et coll. [40], nous n'avons pas pu mettre en évidence de l'amyloïde dans d'autres types de cancers

thyroïdiens. Nous notons cependant que POLLIACK et FREUND [25] rapportent le cas d'un carcinome mixte folliculaire et papillaire contenant de l'amyloïde, mais les auteurs n'excluent pas la possibilité d'une manifestation d'amyloïdose généralisée.

En ce qui concerne les cas de carcinomes médullaires avec amyloïde étudiés ici, nous avons tenté de décrire plusieurs types suivant l'arrangement ou la morphologie des cellules. Nous avons dû pourtant y renoncer, n'ayant pas relevé de prédominance nette d'un certain caractère qui nous permette d'élaborer une classification morphologique.

Si l'on considère la présence d'amyloïde comme critère de diagnostic du carcinome médullaire il est relativement aisé de poser le diagnostic d'un tel type de cancer thyroïdien, en utilisant les colorations plus ou moins spécifiques que présente cette substance. Toutefois il est occasionnellement nécessaire de la rechercher attentivement, dans plusieurs préparations histologiques, après avoir été sensibilisés par les autres traits morphologiques quoique peu spécifiques du carcinome médullaire.

Il n'est pas exclu qu'il existe des cancers médullaires sans amyloïde. De nombreux auteurs le pensent. C'est le cas notamment de WILLIAMS et coll. [40], toutefois ils ont écarté de leur étude 3 cas parce qu'ils ont été incapables de démontrer de l'amyloïde. LJUNBERG [18] cite dans les cas de tumeurs thyroïdiennes multiples avec incidence familiale une ou plusieurs tumeurs sans amyloïde; néanmoins il considère également l'amyloïde comme un critère sûr de diagnostic et tous les cas de

sa série de cancers médullaires montrent un stroma amyloïde. TUBIANA et coll. [34] présentent un certain nombre de cancers médullaires sans amyloïde, mais ils ne précisent pas leurs critères de diagnostic et notent dans ces cas l'absence de toute affection associée et de notion familiale. Ils relèvent d'autre part que le pronostic de ces cancers médullaires sans amyloïde se rapproche de celui des carcinomes anaplasiques. GORDON et coll. [10] citent 40 cas de cancers médullaires dont un certain nombre sans amyloïde. Mais leurs critères au microscope optique semblent insuffisants pour poser avec certitude le diagnostic de carcinome médullaire. TATEISHI et coll. [32] ont étudié 13 cas de cancers médullaires en comparant la présence d'amyloïde et de granules cytoplasmiques. Ils n'ont pas trouvé de cas ne présentant pas ces deux caractères simultanément; ils mentionnent toutefois le cas d'une tumeur révélant peu de granules cytoplasmiques et un stroma amyloïde un peu suspect. Ainsi, actuellement, il ressort que le sous-groupe des carcinomes médullaires sans amyloïde n'est pas encore identifié avec certitude.

Pour ce qui est des *associations morbides* décrites avec le carcinome médullaire thyroïdien, elles se retrouvent presque toutes dans notre collectif de 7 cas (cf. Tab. 1). Nous relevons la présence d'un phéochromocytome dans les cas no 2 et 6; il s'agit d'un syndrome de Sipple. Dans ces deux cas, les phéochromocytomes sont bilatéraux. Cette combinaison se retrouve le plus souvent dans les cas familiaux [3, 6, 26, 28, 29, 38]. Un de ces deux cas révèle une hyperplasie des glandes parathyroïdes avec normocalcémie [3, 14, 18, 29]. Un autre cas est associé à un neurinome; cette tumeur se localise le plus souvent au niveau des lèvres et des paupières, ainsi que dans le tube digestif [4, 14, 18, 27]. Trois cas se présentent avec des diarrhées. Celles-ci se retrouvent dans 30% des cas de la littérature et ne sont généralement pas accompagnées de malabsorption. Elles peuvent disparaître après résection de la tumeur thyroïdienne [5, 13, 18, 20, 21, 30, 39]. Leur étiologie est expliquée par une hypersécrétion de sérotonine [13, 20, 30] ou de prostaglandines [41]. L'un de ces trois cas est accompagné d'épisodes de flush à mettre, semble-t-il, également en relation avec la sérotonine [13, 18, 39]. Deux cas présentent un syndrome de Cushing [7, 14, 29, 42] et trois cas un diabète sucré [14], mais chaque fois associé soit à des phéochromocytomes soit à un syndrome de Cushing. Trois cas sont associés à des déformations osseuses [6]. Le cas no 4 montre une myopathie [4] mais accompagnée d'hypokaliémie. Comme autre association, nous remarquons à propos du cas no 2 un ulcère peptique, mais il ne pourrait s'agir en l'occurrence que d'une manifestation du choc opératoire. Cette affection a déjà été décrite par WALLACE et coll. [37] et par LJUNBERG [18] qui l'a notée dans 5 cas, soit 12% de sa série, accompagnée une seule fois d'hyperparathyroïdisme. D'autres affections sont décrites, en association avec le carcinome médullaire, dans la littérature, telles que taches café au lait [4, 18]

et aspect marfanoïde [4]. Peut-être que certains détails comme des neurinomes ou des taches café au lait n'ont pas attiré l'attention du clinicien ou du pathologiste et de ce fait n'ont pas toujours été transcrits dans les protocoles que nous avons eu à disposition.

La *survie* et l'évolution de nos cas permettent de conclure à un pronostic relativement favorable de ce type de cancer thyroïdien (cf. Tab. 2). Dès l'apparition d'une tuméfaction cervicale nous observons une survie moyenne de $8^{10}/_{12}$ ans pour 6 cas dont 3 décès, dès le diagnostic histologique de carcinome une survie moyenne de 7 ans pour 5 cas dont 2 décès. Mesurée à partir du début du traitement la survie moyenne est de $5^3/_{12}$ ans pour 4 cas dont 1 décès après $3^6/_{12}$ ans. La différence entre la durée de survie mesurée à partir du diagnostic et celle mesurée à partir du début du traitement est due au fait que l'origine du cancer du cas no 5 n'a pas été déterminée avant l'autopsie et qu'il n'y a eu, en conséquence, aucune thérapeutique dirigée. Les données de la littérature fournissent des résultats encore meilleurs en ce qui concerne la survie (Tab. 4).

Tableau 4
Survie moyenne dès le début de la thérapeutique dans la littérature

Auteur*	Nombre de cas	Survie (en années et mois)	
		patients décédés	patients vivants
Muller [21]	15		$13^6/_{12}$ (sans métastases)
	2		16 (avec métastases)
	9	$5^1/_{12}$	
Hazard [12]	12		$12^3/_{12}$
	6	10	
Keynes [14]	4		$2^3/_{12}$
	1	11	
Ljunberg [18]	24		$6^5/_{12}$
	13	$8^0/_{12}$	
Woolner [43]	23		$8^{11}/_{12}$

* seul le premier auteur de la publication est cité ici

A propos des cas, évidemment peu nombreux, que nous avons étudiés, nous n'avons pas pu mettre en évidence une quelconque relation entre la morphologie de la tumeur et le pronostic ou les associations morbides. Cette constatation est confirmée par MULLER [21] et LJUNBERG [18]; toutefois ce dernier relève des formations osseuses au sein du carcinome médullaire de deux patients qui ont survécu plus de 14 ans après le traitement. Dans les cas que nous avons étudiés, nous n'avons pas observé de tissu osseux. IBANEZ et coll. [13] remarquent que la survie est d'autant plus longue que la tumeur montre un stroma amyloïde plus abondant. Enfin WILLIAMS et coll. [40] rapportent que les mitoses, la rareté des foyers calcifiés, les nécroses et les zones à cellules fusiformes seraient en relation avec un pronostic plus sombre.

1. Bertoli G., Solcia E. et Vassallo G.: Il carcinoma midollare, l'oncocitoma ed il parastruma nell'ambito delle neoplasie epiteliali della tiroide - studio istologico ed istogenetico. *Cancro* 20, 647-666 (1967).
2. Brandenburg W.: Metastasierender Amyloidkropf. *Zbl. allg. Path.* 91, 422-428 (1954).
3. Catalona W. J., Engelman K., Ketcham A. S. et Hammond W. G.: Familial medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and parathyroid adenoma (Sipple syndrome). *Cancer* 28, 1245-1254 (1970).
4. Cunliffe W. J., Hodgson P., Fulthorpe J. J., Black M. M., Hall R., Johnston I. D. A. et Shuster S.: A calcitonin secreting medullary thyroid carcinoma associated with mucosal neuromas, marfanoid features, myopathy and pigmentation. *Amer. J. Med.* 48, 120-126 (1970).
5. Davis P. W.: A review of 17 cases of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Proc. roy. Soc. Med.* 60, 743-744 (1967).
6. Decoulx M., Mesmacque R., Leduc M., Davras M. et Linquette M.: Endocrinopathies d'associations non fortuites chez deux sœurs: phéochromocytome pour l'une, tumeur médullaire de la thyroïde pour l'autre. *Lille méd.* 16, 187-191 (1971).
7. Donahower G. F., Schumacher O. P. et Hazard J. B.: Medullary carcinoma of the thyroid, a cause of Cushing's syndrome. Report of two cases. *J. clin. Endocr.* 28, 1199-1204 (1968).
8. Franssila K.: Value of histologic classification of the thyroid cancer. *Acta path. microbiol. scand., Section A, suppl.* 225 (1971).
9. Freeman D. et Lindsay S.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Arch. Path.* 80, 575-582 (1965).
10. Gordon P. R., Huvois A. G. et Strong E. W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 31, 915-924 (1973).
11. Grandi De P.: Mise en évidence de routine des cellules C dans la thyroïde humaine et animale. *Virchows Arch. Abt. B* 6, 137-150 (1970).
12. Hazard J. B., Hawk W. A. et Crile G.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid, a clinico-pathologic entity. *J. clin. Endocr.* 19, 152-161 (1959).
13. Ibanez M. L., Cole W. V., Russel W. O. et Clark R. L.: Solid carcinoma of the thyroid. Analysis of 53 cases. *Cancer* 20, 706-723 (1967).
14. Keynes W. M. et Till A. S.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Quart. J. Med.* 159, 443-456 (1971).
15. Koutras D. A., Lamberg B. A. et Scott J. S.: cités par Stewart et coll. [31].
16. Lendrum A. C., Slidders W. et Fraser D. S.: A study of amyloidosis and diabetic fibrinous vasculosis with new staining methods. *J. clin. Path.* 25, 373-396 (1972).
17. Lindsay S., Nichols C. W. et Chaikoff I. L.: Naturally occurring thyroid carcinoma in the rat. *Arch. Path.* 86, 353-364 (1968).
18. Ljunberg O.: On medullary carcinoma of the thyroid. *Acta pathl. microbiol. scand., Section A, suppl.* 231 (1972).
19. Mathys S., Ziegler W. H. et Francke Chr.: Bilaterales Phäochromozytom-médulläres Schilddrüsenkarzinom mit Cushing-Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* 102, 798-803 (1972).
20. Moertel C. G., Beahrs O. H., Woolner L. B. et Tyce G. M.: Malignant carcinoid syndrome associated with non carcinoid tumors. *New Engl. J. Med.* 273, 244-248 (1965).
21. Muller M.: Etude clinique et anatomo-pathologique de 31 carcinomes médullaires à stroma amyloïde de la thyroïde. *Schweiz. med. Wschr.* 99, 433-439 (1969).
22. Muller M.: Carcinome anaplasique à petites cellules de la thyroïde. *Schweiz. med. Wschr.* 98, 450-457 (1968).
23. Pages A. et Peraldi R.: Le carcinome médullaire du corps thyroïde. *Arch. Anat. path.* 20, 307-333 (1972).
24. Pilheu F. R., Festa A. et Detlefs M.: Cancer tiroïdeo. Nuestra experience. *Bol. Soc. argent. Ciruj.* 32, 405-418 (1971).
25. Polliack A. et Freund U.: Mixed papillary and follicular carcinoma of the thyroid gland with stromal amyloid. *Amer. J. clin. Path.* 53, 592-595 (1970).
26. Schimke R. N. et Hartmann W. H.: Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity. *Ann. intern. Med.* 63, 1027-1039 (1965).
27. Schimke R. N., Hartmann W. H., Prout T. E. et Rimoin D. L.: Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. *New Engl. J. Med.* 279, 1-7 (1968).
28. Sipple J. H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Amer. J. Med.* 31, 163-166 (1961).
29. Steiner A. L., Goodman A. D. et Powers S. R.: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine (Baltimore)* 47, 371-409 (1968).
30. Steinfeld C. M., Moertel C. G. et Woolner L. B.: Diarrhea and medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 31, 1237-1239 (1973).
31. Stewart D. J., Carr A. J., Pegg C. A. S. et Michie W.: Malignant tumor of the thyroid. *J. roy. Coll. Surg. Edinb.* 17, 335-348 (1972).
32. Tateishi R., Takahashi Y. et Noguchi A.: Histologic and ultra-cytochemical studies on thyroid medullary carcinoma. *Cancer* 30, 755-763 (1972).
33. Taylor S.: Carcinoma of the thyroid gland. *J. roy. Coll. Surg. Edinb.* 14, 183-192 (1969).
34. Tubiana M., Parmentier C., Gérard-Marchant R., Lacour J., Milhaud G., Bok B. et Weiler J.: Etude comparative des épithéliomas médullaires du corps thyroïde avec et sans stroma amyloïde. *Europ. J. Cancer* 6, 39-47 (1970).
35. Vallotton M. B., Möhr P. et Hedinger Chr.: Carcinome médullaire. Confrontation anatomo-clinique. *Helv. med. Acta* (sous presse).
36. Vassar P. S. et Culling C. F.: The significance of amyloid in carcinoma of the thyroid gland. *Amer. J. clin. Path.* 36, 244-247 (1961).
37. Wallace S., Hill S. C., Paulus D. D., Ibanez M. L. et Clark R. L.: The radiological aspects of medullary (solid) thyroid carcinoma. *Radiol. Clin. N. Amer.* 8, 463-474 (1970).
38. Williams E. D.: A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. *J. clin. Path.* 18, 288-292 (1965).
39. Williams E. D.: Diarrhoea and thyroid carcinoma. *Proc. roy. Soc. Med.* 59, 18-19 (1966).
40. Williams E. D., Brown C. L. et Doniach I.: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J. clin. Path.* 19, 103-113 (1966).
41. Williams E. D., Karim S. M. M. et Sandler M.: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A possible cause of the associated diarrhoea. *Lancet* 1968/I, 22-23.
42. Williams E. D., Morales A. M. et Horn R. C.: Thyroid carcinoma and Cushing's syndrome. *J. clin. Path.* 21, 129-135 (1968).
43. Woolner L. B., Beahrs O. H., Black B. M., McConeahy W. M. et Keating F. R.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma. *Amer. J. Surg.* 102, 354-387 (1961).

Curriculum vitae

Originaire de Lutry et Forel VD, je suis né le 3 octobre 1945 à Montreux. J'ai suivi les écoles primaire et secondaire à Montreux et par la suite à Lausanne où j'ai obtenu le certificat de maturité fédérale type B en 1965. J'ai accompli mes études de médecine ainsi que les stages obligatoires à Lausanne, où j'ai acquis en 1972 le diplôme fédéral de médecin.

Depuis le 1er octobre 1972, après avoir fait des remplacements de médecins généralistes, je suis assistant régulier à l'Institut universitaire d'anatomie pathologique de Zurich.

